

DISRUPTORES ENDOCRINOS

M. Pombo, L. Castro

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia.
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de
Medicina. Universidad de Santiago de Compostela

EL AMBIOMA

El hombre no viene predeterminado al mundo. Está muy arraigada la idea de que los genes son los que deciden el destino y que identificando los genes responsables se puede explicar todo, desde el cáncer a la homosexualidad. Realmente no es así, los seres humanos son la consecuencia, cambiante en el tiempo, de la interacción entre una dotación genética única y una serie de experiencias, también única, en el mundo. Ciertamente que el ser humano puede nacer con genes mutados o alelos de genes que le pueden predisponer a diferentes enfermedades. Pero esto no es suficiente para que estas se expresen, para ello es necesario que los genes mutados, en su acción e interacción entre ellos y con otros genes, interaccionen a su vez con el medio ambiente que rodea al individuo. De ello, y como corolario, se deduce una idea realmente revolucionaria. Y esta es que el ser humano podría vivir sin las enfermedades más importantes que nos acechan si conociésemos esos determinantes ambientales, decisivos. Entre ese conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo y que junto con el genoma y el proteoma conforman el desarrollo y construcción del ser humano (el ambioma, en definitiva), se encuentran los disruptores endocrinos.

¿QUÉ ES UN DISRUPTOR ENDOCRINO?

Un disruptor endocrino es una sustancia química que tiene efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie, como consecuencia de alteraciones en la función endocrina. El término disruptor endocrino –tomado del inglés *endocrine disrupting chemicals*– define un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal. El catálogo de disruptores endocrinos es muy amplio y crece día a día, comprendiendo desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en el medio ambiente.

En 1962, el libro de Rachel Carson *Primavera silenciosa* dio el primer aviso de que ciertos productos químicos artificiales se habían difundido por todo el planeta, contaminando prácticamente a todos los seres vivos hasta en las tierras vírgenes más remotas. Aquel libro, que marcó un hito, presentó pruebas del impacto que dichas sustancias sintéticas tenían sobre las aves y demás fauna silvestre.

Abreviaturas: DDT, 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano; DES, dietilestilbestrol; HCB, hexaclorobenceno; PCB, bifenilos policlorinados; PVC, cloruro de polivinilo; PCDD, policlorodibenzodioxinas; PCDF, policlorodibenzofuranos; TBT, tributiltin.

Nuestro futuro robado, escrito por Theo Colborn, John Peterson Myers y Dianne Dumanoski, reunió por primera vez las alarmantes evidencias obtenidas en estudios de campo, experimentos de laboratorio y estadísticas humanas, para plantear en términos científicos, pero accesibles para todos, el caso de este nuevo peligro.

En 1938 a nadie se le ocurría pensar en lo que podía acabar sucediendo. En ese año, el médico y científico británico Edward Charles Dodds y sus colaboradores anunciaron la síntesis de un compuesto que actuaba sobre el organismo igual que el estrógeno natural. Destacados investigadores y ginecólogos cantaron las alabanzas del estrógeno artificial, conocido como dietilestilbestrol (DES). Años después comenzó a utilizarse para muy diferentes fines: en las embarazadas, ya que se aseguraba que producía bebés más grandes y fuertes; para suprimir la producción de leche después del parto, para aliviar los síntomas de la menopausia, para tratar el acné, el cáncer de próstata y la gonorrea infantil, e incluso para detener el crecimiento de las chicas adolescentes con un pronóstico de talla superior a lo que deseaban. Los ganaderos mostraron igual entusiasmo que los médicos por el DES y utilizaron toneladas como aditivo para los piensos. A partir de ahí, con una mezcla de soberbia y ingenuidad, los adalides del progreso se imaginaban un mundo con un potencial ilimitado para controlar los principios mismos de la vida. Este irrefrenable optimismo se iría por tierra cuando en el año 1962 surgió la tragedia de la talidomida. Las fotografías de niños sin brazos o sin piernas resultaban estremecedoras. Cuando por fin se retiró del mercado ya había provocado graves deformidades a ocho mil niños en 46 países. Los hubo afortunados, pues a pesar de que sus madres también habían tomado el medicamento durante el embarazo, no presentaron ningún problema. ¿Por qué se libraron algunos niños? Los investigadores descubrieron que todo dependía del momento de la toma y no de la dosis recibida. También es posible que influyeran las diferencias genéticas en la sensibilidad a la talidomida, que harían a ciertas personas muy vulnerables al medicamento. Algunas de las madres que tuvieron hijos sin extremidades habían tomado sólo dos o tres píldoras para dormir (que contenían talidomida) durante todo el embarazo, pero las habían ingerido en un periodo crítico para el desarrollo de los brazos y piernas de sus hijos: entre la quinta y la octava semanas de embarazo. Así se terminó demostrando que una pequeña dosis de una hormona u otro medicamento puede no tener efecto en un momento dado del desarrollo del embrión y provocar efectos devastadores unas pocas semanas antes.

Igual que en el caso de la talidomida pronto comenzaron a aparecer abundantes pruebas de que el DES puede provocar diferentes tipos de problemas. También se pudo comprobar que el momento de la exposición parece tener más importancia que la dosis. Las mujeres cuyas madres tomaron DES después de la vigésima semana de embarazo no presentan deformidades del conducto reproductor, mientras que las que quedaron expuestas antes de la décima semana tienen más probabilidades de desarrollar cánceres vaginales o cervicales. Los estudios con animales indican, además, que el DES no sólo actúa sobre el tracto reproductor, sino también sobre otras partes del embrión en desarrollo, como el cerebro, la glándula pituitaria, las glándulas mamarias y el sistema inmunitario, provocando cambios permanentes en todas ellas. Los

estudios realizados en humanos también han evidenciado que se pueden dar alteraciones en tal sentido, demostrándose así que las sustancias químicas pueden atravesar la placenta, alterar el desarrollo del feto y provocar graves efectos que incluso pueden no manifestarse hasta después de muchos años.

MECANISMOS DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA (1)

Las acciones biológicas de las hormonas sintetizadas dentro de un organismo, tales como los estrógenos, progesterona, testosterona y tiroxina, son mediadas por proteínas receptoras de alta afinidad localizadas en el interior de las células diana. En definitiva, cada hormona y su receptor particular experimentan una atracción mutua, como si estuvieran hechos el uno para el otro. La interacción de una hormona con su receptor inicia una cascada de sucesos que llevan a innumerables efectos asociados con cada hormona en particular. Partiendo de tal consideración, podríamos concluir que los efectos sobre el equilibrio hormonal de los disruptores endocrinos se explicarían por su capacidad de actuar a diferentes niveles. Pueden:

1. Mimetizar la acción de las hormonas.
2. Antagonizar la acción de las hormonas.
3. Alterar el patrón de síntesis y metabolismo hormonal.
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.

La investigación sobre los receptores ha demostrado que existen impostores químicos como el 2,2 – bis – (p-clorofenil) – 1, 1, 1-tricloroetano (DDT) y el DES que se unen al receptor de estrógenos, si bien aun no se ha podido explicar convincentemente por qué el receptor los acepta.

Aunque los efectos estrogénicos del DDT constituyeron la primera sorpresa, años antes un grupo de investigadores, tras un intenso trabajo detectivesco, habían llegado a la conclusión de que una epidemia de infecundidad que se había producido en la ovejas en la Australia occidental se debía a la ingesta de trébol (2). Se acabó descubriendo que la sustancia causante del problema era la formononetina, un compuesto natural que escapa a la descomposición en el estómago de la oveja y que, lo mismo que el DES y el DDT, imita los efectos biológicos del estrógeno. En la actualidad se conocen unas veinte sustancias presentes en los vegetales con esa capacidad de imitar a los estrógenos. Los griegos parece ser que utilizaban la granada como anticonceptivo. Pues bien, recientemente se ha podido comprobar que contiene un estrógeno vegetal que actúa como los componentes de los modernos anticonceptivos orales fabricados por la industria farmacéutica. Hoy sabemos que el fitoestrógeno genisteína presenta una potencia relativa que puede incluso superar a la del estradiol en el caso de dietas ricas en soja.

El descubrimiento de que el DDT era capaz de actuar como un estrógeno pudo parecer una curiosidad aislada en 1950 pero, por desgracia, dista mucho de ser un caso único. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del p,p'-

DDE, un metabolito del DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas. El problema fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores indican que el DDT y otros pesticidas organoclorados continúan impregnando a las poblaciones expuestas debido a su persistencia en el medio ambiente, su bioacumulación tisular y la transmisión del mismo dentro de la cadena alimentaria.

Otras observaciones medio ambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que se expusieron al pesticida dicofol tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, había aumentado la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los diez días; se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías graves en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado, los caimanes jóvenes machos estaban fuertemente feminizados, presentaban penes anormalmente pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas (3, 4, 5).

En 1993 se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada normalmente por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, especialmente los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes.

En nuestro país se ha documentado un fenómeno denominado *imposex*, que consiste en la superposición de caracteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos (6). Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta altamente específico ante la contaminación por tributiltin (TBT), compuesto organoestañoso que se utiliza como principio activo de pinturas de uso industrial para evitar el crecimiento de seres marinos sobre estructuras inmersas en el mar -pinturas antialgas-, facilitando la conservación y el movimiento de embarcaciones. Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al prosobranquio *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de *imposex* en las poblaciones estudiadas.

En resumen, en el momento presente sabemos que un gran número de sustancias químicas artificiales que se han vertido al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen potencial para perturbar el sistema endocrino de los animales, incluidos los seres humanos. Entre ellas se encuentran las sustancias persistentes, bioacumulativas y organohalógenas que incluyen algunos plaguicidas (funguicidas, herbicidas e insecticidas) y las sustancias químicas industriales, otros productos sintéticos y algunos metales pesados. Muchas poblaciones animales han sido afectadas ya por estas sustancias. Entre las repercusiones figuran:

1. Alteraciones de la función tiroidea en aves y peces.
2. Disminución de la fertilidad en aves, peces, crustáceos y mamíferos.
3. Disminución del éxito de la incubación en aves, peces y tortugas.
4. Graves deformidades de nacimiento en aves, peces y tortugas.
5. Anormalidades metabólicas en aves, peces y mamíferos.
6. Anormalidades de comportamiento en aves
7. Desmasculinización y feminización de peces, aves y mamíferos machos
8. Desfeminización y masculinización de peces y aves hembras
9. Alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA Y DE LA EXPOSICIÓN

En este sentido, resulta de innegable interés plantearse las siguientes consideraciones:

- Los disruptores endocrinos no presentan una relación univoca dosis-respuesta. Por el contrario, pueden presentar varias respuestas a una misma causa o una causa puede provocar varias respuestas y, además, estas pueden ocurrir tras periodos de latencia de varios años. Así que resulta evidente que hasta el presente este aspecto constituye una cuestión que no ha sido bien elucidada. Incluso más, para algunos compuestos con una acción hormonal activa todavía no se identificó el objetivo que puede resultar más sensible.
- Nadie está expuesto a una sola sustancia a la vez. Por el contrario, estamos expuestos a mezclas y, de hecho, cada uno de nosotros está contaminado con cientos de sustancias químicas sintéticas y cabe la posibilidad de que puedan interactuar entre sí, ya sea inhibiendo sus efectos, sumándolos o potenciándolos.
- La acción hormonal derivada de la exposición va a depender de la presencia de la cantidad adecuada de hormonas en el momento preciso, variando los efectos según la edad y el sexo.
- La capacidad de los contaminantes de ser transportados por el aire, el agua o los alimentos y de depositarse en zonas frías localizadas a miles de kilómetros de sus lugares de origen ha convertido el problema de contaminación en problema de exposición global.

- El hecho de que muchos de los disruptores endocrinos sean bioacumulativos dificulta la determinación del periodo de exposición.

EXPOSICIÓN HUMANA A DISRUPTORES ENDOCRINOS

La exposición de los seres vivos a los disruptores endocrinos es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de un empleo generalizado. Los disruptores endocrinos no persistentes pueden actuar durante cortos periodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad. Los disruptores endocrinos persistentes se acumulan en el organismo y pueden actuar a pesar de que la exposición no haya tenido lugar en el momento crítico. Contribuye a ello:

1. Su baja biodegradabilidad.
2. El transporte a otros lugares por el aire y el agua.
3. La bioacumulación en la cadena trófica.

Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después por la lactancia.

Los compuestos químicos que son disruptores endocrinos se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano: en el revestimiento de las latas de conserva; en el plástico con el que están fabricados los biberones; en el espermicida que llevan incorporados los preservativos; en el producto que se usa como sellador blanco de los dientes; en algunos materiales de uso sanitario; detergentes industriales; filtros solares; cosméticos y pesticidas. La lista es interminable, lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Lo más importante, sin embargo, son los periodos críticos frente a la exposición. Aunque las pautas de presentación de los efectos varían de una especie a otra y son específicas de cada sustancia química, pueden formularse cuatro enunciados generales:

1. Los efectos de los contaminantes pueden ser distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto.
2. Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto.
3. El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y su evolución.
4. Aunque la exposición crítica tenga lugar durante el desarrollo embrionario, las manifestaciones pueden no ser evidentes hasta la madurez del individuo.

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y ENFERMEDAD EN EL HOMBRE (Tabla 1)

De los comentarios que vamos a realizar a continuación relacionados con las posibles alteraciones que los disruptores endocrinos pueden condicionar en los humanos, podría extraerse como conclusión más importante que todavía nos movemos en el mundo de las sospechas, de que hay falta de pruebas concluyentes, de que no hay evidencias seguras. Creemos que es una reflexión acertada. Se hace necesaria una reorientación de la forma que se aborda este tema de los disruptores en la vertiente de correlacionar exposición/efecto, ya que los resultados seguirán siendo poco fructíferos si no se desarrollan nuevas técnicas de evaluación del efecto combinado de mezclas complejas. Sólo las aproximaciones multidisciplinarias, a diferentes niveles, podrán conducirnos a nuevas percepciones imposibles de vislumbrar desde puntos de vista limitados. Es cierto que necesitaremos, seguramente, de bastante tiempo, varias décadas, antes de poder disponer de resultados concluyentes pero, aun así, creemos que el conjunto de las evidencias sobre los disruptores endocrinos es suficientemente alarmante como para que las autoridades civiles y políticas apliquen inmediatamente el denominado principio de precaución (7).

1. Disminución de la calidad del esperma

Un metaanálisis de 61 estudios que incluyen a unos 15.000 hombres pone en evidencia una disminución significativa en la concentración del esperma que pasa de los 113×10^6 / ml en 1938 a 66×10^6 /ml 1990 y en el volumen del semen eyaculado que pasa de $3,40 \times 10^{-3}$ /l en 1938 a $2,75 \times 10^{-3}$ /l en 1990 (8). Este estudio puede ser cuestionado por diferentes motivos. Trabajos posteriores, ponen en evidencia una gran variabilidad en los datos, tanto desde el punto de vista geográfico como cronológico. Por último, otros trabajos con un relativo buen diseño, ponen de manifiesto que no se han producido cambios en el volumen seminal o que incluso se ha producido un ligero aumento. En definitiva, todo lo anterior nos demuestra que es necesario poner en marcha estudios epidemiológicos cuidadosamente planificados que nos permitan clarificar de forma definitiva la situación. En este momento, se está llevando a cabo un estudio en la Unión Europea coordinado por el investigador danés Skakkebaek, cuyo grupo fue el primero en alertar sobre el deterioro en la calidad del semen (8)), en el que también participa España; se está llevando a cabo utilizando estándares comunes, por lo que se espera permita sentar las bases para conocer la evolución de la salud reproductiva en los próximos años. Aunque existen indicios de un descenso en la calidad del semen, probablemente no sea tan dramático como se aventuró en un principio.

2. Criptorquidismo e hipospadias

Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, frecuente en el hombre (lo presentan el 1% de los niños sobre los 3 meses de edad) y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, así como el hipospadias, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a disruptores endocrinos pudiera estar ligada al incremento de estas patologías (9,10,11). Estudios realizados en animales también apoyan esta hipótesis (12). La existencia de diferencias regionales

significativas en relación con la frecuencia de este tipo de patología, lo más probable es que se deba a la presencia de algún factor ambiental (13,14). En cualquier caso, también consideramos que con respecto a estas situaciones se hacen necesarios más estudios epidemiológicos.

3. Cáncer testicular

La incidencia del cáncer testicular en el hombre se ha incrementado significativamente en las últimas décadas en la mayoría de las zonas industrializadas, eso si, con llamativas diferencias entre países e incluso regiones vecinas (15,16). Constituye la enfermedad maligna más frecuente entre los hombres de 20 a 34 años de edad. Todavía no disponemos de datos que nos permitan concluir si el aparente incremento del cáncer testicular en muchos países se debe a cambios hormonales, a cambios en las condiciones del estilo de vida o a otras causas (17).

4. Cáncer de próstata

Esta entidad constituye la segunda causa de muerte por cáncer en los EE.UU. El incremento de mortalidad por esta condición en los pasados 30 años se incrementó en un 17% a pesar de la mejoría lograda en el diagnóstico. Se ha constatado la existencia de variaciones raciales en la susceptibilidad. Un metanálisis encontró una relación positiva entre este tipo de cáncer y la dedicación a la agricultura (18). Se conoce bastante poco en relación con las causas condicionantes del cáncer de próstata, aunque se han propuesto muy diferentes factores de riesgo, como son la edad, la genética, la situación endocrinológica, la dieta y el medio ambiente.

5. Cáncer de mama

Se trata del cáncer femenino más común y representa el 10% de todos los cánceres. Desde 1940, en los albores de la era química, las muertes por cáncer de mama han aumentado en los países industrializados, aunque en algunos países como EE.UU. y el Reino Unido ha disminuido ligeramente. Por lo que respecta a la incidencia existen diferencias significativas. Por ejemplo, la frecuencia es dos veces superior en Suiza en relación con España y en Asia y Africa se observan niveles 10 veces más bajos que en los EE.UU. y el Norte de Europa (19). Se han identificado toda una serie de factores como potencialmente responsables del incremento del riesgo de padecer la enfermedad, si bien permanece incierto su posible mecanismo de acción. Entre ellos se encuentran la menarquia precoz, un primer embarazo tardío, el bajo número de partos, una menopausia tardía y la exposición a la radiación. Las influencias estrogénicas deben desempeñar un papel importante ya que la ooforectomía ejerce un efecto protector sobre el desarrollo del cáncer mamario (20).

Se ha sugerido la existencia de una relación entre el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama y la exposición a los agentes químicos estrogénicos. Varios estudios con grupo control publicados en las dos últimas décadas han alertado sobre la posibilidad de que las mujeres expuestas a los plaguicidas organoclorados tales como el DDT y ciertos bifenilos policlorinados (PCB) puedan tener una mayor incidencia de cáncer de mama que las mujeres no expuestas (21). Dado que otros estudios no han podido demostrar lo mismo,

podemos afirmar que hasta el presente no se dispone de estudios concluyentes. Existen datos que apoyarían, si bien débilmente, la relación entre la exposición al DES durante el embarazo y el desarrollo posterior del cáncer de mama (22,23). Recientemente se ha comunicado que el efecto combinado de los estrógenos ambientales podría condicionar un aumento de la frecuencia de cáncer de mama en las mujeres con un índice de masa corporal por debajo de la media, especialmente en las posmenopáusicas (24).

Al igual que en las situaciones precedentes, también en relación con esta patología se hace necesario poner en marcha la oportuna investigación que permita valorar la influencia de diferentes factores en la aparición del cáncer de mama, como pueden ser la proximidad de residencia a las plantas nucleares y a los vertederos y, de forma más general, a los contaminantes presentes en la comida, el aire, el agua y el suelo (19).

6. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad común que puede afectar a cualquier mujer menstruante desde el momento de su primer periodo hasta la menopausia o, en ocasiones, incluso hasta más allá de ésta. En esta condición, hay un crecimiento aberrante de las células endometriales fuera del útero, fundamentalmente en los ovarios, intestino, recto, vejiga y el delicado revestimiento de la pelvis, causando dolor, sangrado irregular y, con frecuencia, infertilidad. Se estima que alrededor del 10 al 15 por ciento de las mujeres que menstrúan entre los 25 y los 44 años padecen endometriosis. La causa de la endometriosis es desconocida, aunque se han propuesto un gran número de teorías. Entre las hipótesis que se han manejado está la de la exposición a compuestos con acción estrogénica. Algunos estudios informan sobre un riesgo aumentado de padecer endometriosis en mujeres que habían recibido contraceptivos orales, mientras que se observa una disminución del riesgo en aquellas que los estaban tomando en ese momento (25). Así mismo se encontraron evidencias de una frecuencia aumentada en la descendencia femenina que había estado expuesta al dietilestilbestrol durante la vida uterina (26). También se ha referido la existencia de relación entre endometriosis y altos niveles de PCB en plasma. En este caso, al igual que en las otras situaciones ya señaladas, se hace necesario llevar a cabo más estudios epidemiológicos dirigidos a establecer la posible relación entre los xenobióticos hormonalmente activos y la endometriosis (17).

7. Efectos sobre la fertilidad

Tanto en el caso del hombre como en el de la mujer, los resultados derivados de los diferentes estudios son conflictivos. Se ha establecido con seguridad que la exposición al DES in útero condiciona una incidencia más elevada de abortos, de embarazos ectópicos, mortinatalidad y prematuridad (27). De sobra conocemos que para condicionar la infertilidad mediante los contraceptivos orales resulta necesario tomar diariamente etilestradiol y cantidades variables de progesterona.

8. Efectos sobre la relación de sexos

Se ha referido una disminución en la proporción de hombres con respecto a mujeres en las últimas décadas en varios países y también un significativo

incremento en el nacimiento de niñas en el periodo posterior al accidente de Seveso por exposición a dioxinas (28). Aunque no se encontró una explicación para este fenómeno, se especula con la posibilidad de que pueda guardar relación con la exposición a compuestos xenoestrogénicos.

9. Efectos sobre el tiroides

Las hormonas tiroideas son necesarias a lo largo de la vida para mantener un adecuado nivel metabólico. Si se altera su producción se pueden producir cambios a diferentes niveles (metabolismo basal, metabolismo de los lípidos, así como en la función cardiovascular, gastrointestinal y muscular). Las hormonas tiroideas son fundamentales durante la etapa del crecimiento y desarrollo, especialmente para la maduración del cerebro. Diferentes agentes presentes en el medio ambiente pueden alterar su producción tanto en los animales como en los humanos (29, 30, 31). Niveles elevados de policlorodibenzodioxinas (PCDD) y de policlorodibenzofuranos (PCDF) y PCB en la leche materna se encontró que se correlacionan con niveles plasmáticos bajos de hormonas tiroideas en la madre y con niveles altos de la hormona tiroestimulante inmediatamente después del nacimiento (32). Recientemente se ha señalado que cada uno de los disruptores endocrinos condicionaría su propio espectro de alteraciones en la regulación del eje (33)

10. Efectos neuroendocrinos

Los efectos sobre el desarrollo derivados de la neurotoxicidad producida por los disruptores se desconoce si se relaciona con posibles mecanismos endocrinos (17).

11. Pubertad adelantada

Algunos pensamos que en la actualidad hay más casos de pubertad adelantada y, en ocasiones, incluso hemos tenido la impresión de estar ante la presencia de verdaderos “brotes”, sin que sepamos a que se debe, sólo tenemos sospechas. En el año 1977, a partir de los datos de 17.000 niñas de los EE.UU., se publicaba un trabajo que sugería que tanto las chicas de raza blanca como de raza negra alcanzaban la pubertad al menos un año antes de lo referido por los datos históricos (34). El estudio reforzaba así ciertas impresiones subjetivas de los pediatras que, con frecuencia creciente, describían la maduración precoz (35), pero también hay que decir que ha sido cuestionado y que, por ello, sigue sin probarse definitivamente el adelanto de la pubertad. En cualquier caso, entre las causas que se han aducido como justificantes de ese posible adelanto puberal figuran las siguientes: incremento de la prevalencia de la obesidad, causas sociales (ausencia del padre biológico y la presencia de otro hombre adulto en el hogar familiar) y la exposición durante el embarazo o la infancia a sustancias químicas con actividad hormonal. Nadie puede negar la realidad de verdaderas epidemias de pubertad precoz ligadas a la presencia de estrógenos o de agentes con actividad estrogénica en los alimentos (36).

En Europa, se ha señalado una frecuencia incrementada de precocidad sexual en niños adoptados procedentes de otros países (37, 38, 39, 40, 41). Los niños que emigran con sus propias familias es probable que también presenten una pubertad adelantada (o incluso una pubertad precoz) (36). Se ha postulado que

la causa de este fenómeno podría estar ligada a factores nutricionales que, al ser más favorables en el nuevo ambiente, condicionarían en unos niños previamente desnutridos una rápida recuperación del crecimiento (37,38). Sin embargo, debe constatar que la pubertad precoz también se puede observar en niños adoptados que no habían presentado signos previos de una mala nutrición (41), por lo que debemos pensar en la posibilidad de un factor ambiental actuando como desencadenante de la situación. Existen datos para culpabilizar al DDT y sus derivados, que podrían llevar a una situación de pubertad precoz a través de dos tipos de mecanismos. Una posibilidad sería que debido a su acción estrogénica pudiera terminar condicionando una activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La otra alternativa sería que, al igual que sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita con la supresión de la producción androgénica por el tratamiento sustitutivo, también aquí la retirada de los disruptores endocrinos después de la emigración o de la adopción, pudiera condicionar la situación de adelantamiento de la pubertad (42).

Sea cual sea el mecanismo, es un hecho cierto que las niñas adoptadas, sobre todo a partir de los 5-6 años, presentan con frecuencia pubertad precoz y que el factor de predisposición más innegable reconocible hasta el momento, condicionante de un mayor riesgo de presentación, es el de la desnutrición.

12. Obesidad

La epidemia actual de obesidad podría no explicarse sólo por un cambio en el incremento del aporte calórico y/o disminución de la actividad física y existen algunos datos que nos hacen pensar en la posibilidad de que los agentes químicos pudieran estar desempeñando algún papel en tal sentido (43). Diferentes sustancias utilizadas a dosis que no condicionan ningún efecto tóxico evidente se ha visto que condicionan un aumento de peso en los animales, entre las que se incluyen los metales pesados, disolventes, bifenoles policlorinados, fosfatos orgánicos, talatos y el bisfenol A. Existen datos sugerentes de que la exposición ambiental estrogénica podría alterar la vía de desarrollo de los adipositos. Hemos de reconocer, en cualquier caso, que hasta este momento, existen muchas más preguntas que respuestas (44).

SUSTANCIAS CON EFECTOS DISRUPTORES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO

Entre las sustancias químicas con efectos disruptores sobre el sistema endocrino, 680 identificadas por la Unión Europea, figuran:

Dioxinas*- Estos productos químicos se generan de manera no intencional por la combustión incompleta, así como durante la fabricación, de algunos plaguicidas y otros productos químicos. Además, algunos tipos de reciclado de metales y blanqueo de pulpa y de papel pueden generar dioxinas.

Furanos*- Estos compuestos se producen de forma no intencionada a partir de los mismos procesos que generan las dioxinas y se encuentran también en las mezclas comerciales de PCB.

Bifenilos policlorinados (PCB)*- Durante mucho tiempo se les consideró sustancias con grandes ventajas y tuvieron un gran número de aplicaciones industriales, debido a su gran estabilidad química, elevado punto de ebullición, difícil combustión y propiedades aislantes. Pero en los años 60 la comunidad científica dio las primeras voces de alarma sobre su peligrosidad, debido a su toxicidad ambiental y a su persistencia. La prohibición total para su utilización en sistemas abiertos como aceites lubricantes, materiales ignífugos, componentes de plaguicidas, pinturas, tintas, adhesivos, plásticos, etc., se produjo en Europa en el año 1976. Esta prohibición se hizo extensiva en el año 1985 a los sistemas cerrados como transformadores, condensadores, sistemas de transferencia de calor, equipos hidráulicos, etc. La única excepción fueron los PCBs empleados en sistemas cerrados en uso, en ese momento, que podrían seguir utilizándose hasta el final de su vida útil. Al entrar España en la Unión Europea en 1986, se aceptaron estas limitaciones de empleo. En el año 1996 la Comisión Europea requirió a los estados miembros que estimasen las cantidades de PCBs aún existentes y que elaborasen planes para su eliminación, y se estableció el año 2010 como fecha límite para la desaparición completa de los PCBs. Se trata de unos contaminantes omnipresentes en el medio ambiente. Informes recientes revelan que los pescados grasos y los salmones de piscifactoría de Escocia contienen altos niveles. Se considera que pueden tener un efecto negativo sobre la salud humana mayor de lo previsto (45). Pueden afectar a las funciones hormonales del tiroides. Se sospecha que las consecuencias sobre la salud humana, derivadas de su actuación como disruptores endocrinos, pueden ser importantes (45).

Plaguicidas- Numerosos plaguicidas, algunos prohibidos y otros no, como el DDT* (tal vez el más tristemente célebre de los contaminantes orgánicos persistentes, utilizado ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados y civiles del paludismo, el tifus y otras enfermedades propagadas por los insectos) y sus productos de degradación, el lindano, el metoxicloro (autorizado en España), piretroides sintéticos, herbicidas de triazina, mirex*, clordecona, aldrina*, dieldrina*, vinclozolina, dicofol y clordano*, entre otros. Merece una mención aparte el endosulfán, de amplio uso en la agricultura española y en Latinoamérica, a pesar de estar prohibido en numerosos países. Se encuadra dentro de los pesticidas estrogénicos con capacidad disruptora endocrina. Su presencia medioambiental es tremendamente importante.

Hexaclorobenceno (HCB)*- El HCB ataca los hongos que afectan a los cultivos alimentarios. Es también un producto secundario de la fabricación de determinados productos químicos industriales y existe como una impureza en los procesos que generan dioxinas y furanos.

Ftalatos- Empleados para añadir flexibilidad a los plásticos (46) (Tabla 2). Se hallan presentes en juguetes infantiles, suelos, cosméticos y productos de belleza, en el agua potable, en el polvo de las casas, en los peces y otros

animales. Relacionado en pruebas de laboratorio con anomalías en el útero y con la reducción de la cantidad y de la calidad del esperma, podrían dañar el hígado, riñones y testículos. La prohibición que la Unión Europea promulgó en 1999 con carácter de urgencia sobre el empleo de ftalatos en los juguetes para bebés para estimular la dentición fue varias veces prorrogada. Esta prohibición ha sido recientemente renovada y afectaría a ciertos ftalatos empleados para fabricar productos destinados a ser introducidos en la boca por niños menores de tres años.

Alquilfenoles- Antioxidantes presentes en el poliestireno modificado y en el cloruro de polivinilo (PVC), y como productos de la degradación de los detergentes. El p-nonilfenol pertenece a la familia de sustancias químicas sintéticas llamadas alquilfenoles. Los fabricantes añaden nonilfenoles al poliestireno y al PVC, como antioxidante para que estos plásticos sean más estables y menos frágiles. Un estudio descubrió que la industria de procesamiento y envasado de alimentos utilizaba PVC que contenían alquilfenoles. Otro informaba del hallazgo de contaminación por nonilfenol en agua que había pasado por cañerías de PVC. La descomposición de sustancias químicas presentes en detergentes industriales, plaguicidas y productos para el cuidado personal pueden dar origen asimismo a nonilfenol.

Bisfenol-A- De amplio uso en la industria agroalimentaria (recubrimiento interior de los envases metálicos de estaño) y por parte de los dentistas (empastes dentarios).

Los productos que acabamos de referir que van señalados con *, a los que habría que añadir la endrina, el heptacloro y el toxafeno, se encuadran dentro de los doce contaminantes orgánicos persistentes (“la docena sucia”) designados por el Convenio de Estocolmo para su eliminación, convenio que fue ratificado por España en Mayo del 2004 (BOE núm. 151, de 23 de Junio 2004). Existe suficiente evidencia científica, que señala que estos contaminantes representan un daño para el ambiente y la salud, de esta y las futuras generaciones.

Conclusión

Aunque es evidente que se generó mucha e importante información sobre los disruptores endocrinos en la década pasada, también es cierto que resulta absolutamente necesario poner en marcha más investigación especialmente focalizada sobre el problema que nos permita responder a las múltiples cuestiones que todavía se plantean. Hasta el presente nos movemos en un mundo de conjeturas, de demasiadas hipótesis, de sesgos en la información al amparo de muy variados intereses (presiones comerciales, movimientos ecologistas, objetivos de los investigadores, etc.). Estamos convencidos de que hay un problema, sin lugar a dudas, pero sin que tengamos seguridad todavía sobre la magnitud de las consecuencias. También estamos convencidos de que no es cuestión de esperar a ver lo que sucede. Tenemos la obligación de afrontar la situación, de buscar la verdad, de asegurar un futuro sostenible para nuestros hijos.

AGRADECIMIENTO. Al profesor Nicolás Olea por su revisión, comentarios y aportaciones al manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. Ecosistemas (Monográfico), 2004; 13. www.revistaecosistemas.net/
2. Bennetts H, Underwood E, Shier F. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. Aust Vet J 1946; 22: 2-12.
3. Woodward AR, Percival AF, Jennings M, Moore CM. Low clutch viability of American alligators of Lake Apopka. Florida Science 1993; 56: 52-63.
4. Guillette L, Gross T, Gross D, Ronney A, Percival H. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. Environ Health Perspect 1995; 103: 31-36.
5. Lind PM, Milnes MR, Lundberg R, Bermúdez D, Orberg JA, Guillette LJ. Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide-polluted lake (Lake Apopka, Florida). Environ Health Perspect 2004; 112: 359-362.
6. Barreiro R, Quintela M, Ruiz JM. TBT e imposex en Galicia: los efectos de un disruptor endocrino en poblaciones de gasterópodos marinos. Ecosistemas (Monográfico), 2004; 13. www.revistaecosistemas.net/
7. Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. Gac Sanit 2002; 16:209-211.
8. Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Brit Med J 1992; 305: 609-613.
9. Jensen TK, Toppari J, Keiding N, Skakkebaek NE. Do environmental oestrogens contribute to the decline in male reproductive health? Clin Chem 1995; 41/42: 1896-1901.
10. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. Horm Res 2003; 60: 49.

11. Brucker-Davis F, Pointis G, Chevallier D, Fenichel P. Update on cryptorchidism: endocrine, environmental and therapeutic aspects. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 575-587.
12. Kim KS, Torres CRJr, Yucel S, Raimondo K, Cunha GR, Baskin LS. Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004; 94: 267-275.
13. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264-1269.
14. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Def Res* 2004; 70: 75-81.
15. Forman D, Moller H. Testicular cancer. *Cancer Survey* 1994; 20: 223-341.
16. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. *J Urology* 2003; 170: 5-11.
17. Amaral JJ. The endocrine disrupters: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 781-788.
18. Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997; 31: 580-586.
19. Sasco AJ. Breast cancer and the environment. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 3): 50.
20. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality, IARC Scientific Publications n° 121. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1993.
21. Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauve L, Morin J, Brisson J. High organochlorine body burden in women with oestrogen receptor positive breast cancer. *J Cancer Natl Inst* 1994; 86: 232-234.
22. Colton T, Greenberg ER. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol. *JAMA*, 1993; 269: 2096-2100.
23. Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, Kaufman R, Noller K, Herbst AL, Colton T, Hartge P. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *Br J Cancer* 2001; 84: 126-133.
24. Ibarluzea JM, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas Am, Aurekoetxea JJ, Expósito J, Lorenzo M, Torné P, Villalobos M,

- Pedraza V, Sasco Aj, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15:591-600.
25. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Brit Med J* 1993; 305: 182-184.
26. Berger MJ, Alper MM. Intratable primary infertility in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Reprod Med* 1986; 31: 231-235.
27. Barnes A, Colton T, Gunderson J. Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilboestrol. *N Engl J Med* 1980; 302: 609-613.
28. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson Jr DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996; 348: 828-829.
29. Capen CC. Pathophysiology of chemical injury of the thyroid gland. *Toxicol Lett* 1992; 64/65: 381-388.
30. Tilson HA, Kodavanti PR. Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research need. *Neurotoxicology* 1997; 18: 727-743.
31. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baetcke KP, Hoffman JL, Morrow MS, Rodier DJ, Schaeffer JE, Tovart LW, Zeeman MG, Patel YM. Environmental endocrine disruption : an effect assessment and analysis. *Environment Health Persp* 1998; 106: 11-56.
32. Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw C, Tuinstra LGMT, Brouwer A, Sauer PJJ. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468-473.
33. Schmutzler C, Hamann I, Hofmann PJ, Kovacs G, Stemmler L, Mentrup B, Schomburg L, Ambrugger P, Grütters A, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Wuttke W, Köhrle J. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology* 2004; 205: 95-102.
34. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdany CJ, Bhapkar MV, Koch GC, Hasemier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in of fice practice: A study from the pediatric research of fice settings network. *Pediatr* 1997; 99:505-512.
35. Olea N, Zuluaga A. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl 1): 58-62.

36. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 105-121.
37. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paed Scand* 1991; 80: 852-858.
38. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. II. Catch-up growth and final height. *Indian J Pediatr* 1991; 58: 105-114.
39. Virdis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, Ghizzoni L, Volta C. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998; 78: 152-154.
40. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. *Arch Pediatr* 2000; 7: 809-816.
41. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, DuCaju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001; 16: 1020-1026.
42. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
43. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: A hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Alt and Comp Med* 2002; 8: 185-192.
44. Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci* 2003; 76: 247-249.
45. Castillo Rodríguez M, López Espinosa M, Begoña Olmos MJ, Olea Serrano N. Los PCBs salen de paseo. *Rev Salud Ambient* 2002; 2: 74-79.
46. Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Molini Menchón N, López Andreu JA, García Castell J, Cánovas Conesea CA, Aliaga Vera J, Alcón Sáez JJ, Ortí Martín A, Beseler Soto B, Andreu Alapont E. Hospital sostenible (parte I). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 251-266.
47. Centres for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, January 2003.

TABLA 1. Posibles efectos sobre la salud de los disruptores endocrinos

MUJERES	HIJAS	HIJOS	HOMBRES
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia o no descenso testicular	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres	Reducción del número de espermatozoides	Reducción del número de espermatozoides
Malformaciones en la descendencia	Deformaciones en órganos reproductores	Disminución del nivel de testosterona	Reducción calidad del espermatozoides
	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Disminución del nivel de testosterona
	Bajo peso de nacimiento	Bajo peso de nacimiento	Modificación de las concentraciones de hormonas tiroideas
	Hiperactividad	Hiperactividad	
	Problemas de aprendizaje	Problemas de aprendizaje	
	Disminución del coeficiente y de la comprensión lectora	Disminución del coeficiente y de la comprensión lectora	

Tabla 2. Tipos de ftalatos (47)

Nombre	Abreviatura	Utilidades
Dietil ftalato	DEP	Perfumes, colonias, champús, lociones dermatológicas.
Dibutil ftalato	DBP	Laca para las uñas, cosméticos, tintas de imprenta, insecticidas.
Benzilbutil ftalato	BzBP	Cinturones, productos adhesivos, productos del automóvil.
Diciclohexil ftalato	DCHP	En laboratorios de investigación.
Di-2-etilhexil ftalato	DEHP	Productos de jardín, juguetes de niños, contenedores de alimentos, productos de uso médico (bolsas, tubos...).
Dioctil ftalato	DOP	Suelos de plástico, cubierta de libros.
Di-isononil ftalato	DINP	Juguetes de niños, mangueras de agua, guantes, pajas para beber, suelas de zapatos, casas de jardín.